



①⑨ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 197 28 517 A 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 L 15/44
A 61 L 15/58
A 61 L 15/24

②① Aktenzeichen: 197 28 517.1
②② Anmeldetag: 4. 7. 97
④③ Offenlegungstag: 7. 1. 99

DE 197 28 517 A 1

⑦① Anmelder:
Schwarz Pharma AG, 40789 Monheim, DE

⑦② Erfinder:
Wolff, Hans-Michael, 40789 Monheim, DE; Arth,
Christoph, 40593 Düsseldorf, DE

⑤⑥ Entgegenhaltungen:
DE 43 32 094 A1
DE 43 10 012 A1
EP 05 63 507 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ TTS zur Verabreichung von Sexualsteroidhormonen

⑤⑦ Es wird ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) zur Verabreichung von Sexualsteroidhormonen durch die Haut über längere Zeiträume, bestehend aus einer Fixierungshilfe und einer steroidhormonhaltigen Matrix auf Polymethacrylatbasis sowie ein lösungsmittelfreies, wirkstoffschonendes Verfahren zu seiner Herstellung beschrieben.

Das erfindungsgemäße TTS zeichnet sich durch physikalische und chemische Stabilität aus, weist über längere Applikationszeiträume gute Hafteigenschaften auf und setzt pro Flächeneinheit viel Wirkstoff an und durch die Haut frei.

Der Herstellprozeß weist u. a. den Vorteil auf, daß die Wirkstoffe thermisch geringstmöglich belastet werden, so daß Abbau- bzw. Zersetzungsreaktionen derselben minimiert sind.

DE 197 28 517 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) zur Verabreichung von Sexualsteroidhormonen durch die Haut über längere Zeiträume, bestehend aus einer Fixierungshilfe und einer steroidhormonhaltigen Matrix auf Polymethacrylatbasis sowie ein lösungsmittelfreies, wirkstoffschonendes Verfahren zu seiner Herstellung.

TTS sind zur Therapie unterschiedlicher Erkrankungen bereits seit mehreren Jahren im Markt. Sie ermöglichen eine kontinuierliche Arzneistoffzufuhr über mehrere Tage unter Umgehung des Magen-Darmtraktes und der ersten Leberpassage. Beispielhaft genannt seien Nitroglycerin- und Nikotinpflaster, die bis zu 24 Stunden auf der Haut belassen werden und Östrogenpflaster, die zur Behandlung klimakterischer Beschwerden nur ein- oder zweimal wöchentlich appliziert werden müssen. Dabei finden sog. 7-Tage-Pflaster aus Kosten- und Patientencompliancegründen in dieser Indikation zunehmend Beachtung. Kostenaspekte spielen hier insofern eine besondere Bedeutung, als viele Sexualsteroidhormone hochpreisige Arzneistoffe darstellen, die für eine Dauertherapie vorgesehen sind. Zudem ist bei der Hormonverabreichung aus medizinischen Gründen nicht selten eine Kombinationstherapie erwünscht. So wird das natürliche Östrogen – 17 β -Estradiol – zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden in der Regel entweder kontinuierlich oder sequentiell zusammen mit einem Gestagen verabreicht.

Eine hinlänglich bekannte Ausführungsform solcher TTS stellen monolithische Wirkstoffpflaster dar, die eine kontrollierte Abgabe der wirksamen Bestandteile aus einer dünnen Haftklebeschicht ermöglichen. In der Praxis stößt jedoch die Entwicklung solcher Wirkstoffpflaster mit Sexualsteroidhormonen, insbesondere bei einer Anwendung über mehrere Tage, auf eine oder mehrere der nachfolgend genannten Schwierigkeiten, die häufig nur durch aufwendige Maßnahmen umgangen werden können und die Entwicklungs- und/oder Herstellkosten erhöhen. Es handelt sich im wesentlichen um folgende Problemstellungen:

1. Das Sexualsteroidhormon wird aus den Haftkleberfilmen in einer relativ niedrigen Rate pro Zeiteinheit durch die Haut freigesetzt, mit der Folge, daß relativ großflächige Pflaster appliziert werden müssen, um therapeutisch notwendige Hormonspiegel im Blut über längere Zeit aufzubauen und/oder daß sog. Penetrationsbeschleuniger zusammen mit dem oder den wirksamen Bestandteilen verabreicht werden müssen, um die erforderliche transepidermale Transportrate zu erzielen.
2. Das Sexualsteroidhormon ist in dem selbstklebenden Film in Abhängigkeit von den Aufbewahrungsbedingungen physikalisch instabil, d. h. es besteht insbesondere die Gefahr einer Wirkstoffrekristallisation bei Lagerung, die verbunden ist mit einer nicht kontrollierbaren Abnahme der Wirkstofffreisetzungskapazität.
3. Die Wirkstoffresorptionsrate sinkt bei Anwendung über mehrere Tage in nicht akzeptabler Weise, so daß zusätzliche Steuerschichten oder -komponenten erforderlich sind.
4. Eine hohe Beladung mit Wirkstoff und Penetrationsbeschleunigern erschwert in der Entwicklung die Einstellung optimaler Hafteigenschaften des TTS.
Besondere Probleme stellen z. B. ein kalter Fluß der selbstklebenden Reservoirschicht dar, der bei der Humananwendung zu einem Austreten von wirkstoffhaltiger Masse über den Pflasterrand hinaus und damit zu Schmutzrändern führen kann. Weiterhin ist teilweises oder vollständiges Ablösen des TTS, bedingt durch Feuchtigkeitseinwirkung (z. B. beim Duschen, Schwimmen, starkem Schwitzen) und/oder durch starke Scherbeanspruchungen infolge von Muskel- resp. Hautbewegungen an der Grenzfläche Haut/Pflaster festzustellen.
5. Reservoirschichten für die transdermale Applikation werden häufig aus Lösungen hergestellt, so daß das Problem des Verbleibens von Lösemittelresten in der wirkstoffhaltigen Schicht nach dem Trocknungsprozeß und gegebenenfalls der damit erfolgenden Abdampfung und/oder unerwünschten Verdunstung von flüchtigen Hilfsstoffen während der Herstellung auftritt. Um vollständige Lösungsmittelfreiheit zu erzielen, die aus Gründen der physikalischen Stabilität und der Hautverträglichkeit des Systems in der Regel anzustreben ist, muß das Reservoir gegebenenfalls in mehreren Schichten aufgebaut werden, was jedoch zu einer Verteuerung der Herstellung führt.

Zur transdermalen Anwendung von Östrogenen und/oder Gestagenen und/oder Androgenen mittels monolithischer Systeme, bei denen der oder die Wirkstoffe in eine selbstklebende Haftklebermatrix eingearbeitet werden, kommen nach dem Stand der Technik – u. a. wegen ihres relativ guten Lösungsvermögens für diese Wirkstoffgruppe – bevorzugt Haftkleber auf Acrylat-Copolymerisatbasis zum Einsatz, ohne (EP 0 416 8412, WO 93/10772) oder mit (WO 96/08255, DE 44 05 898) Zusatz von penetrationsfördernden, kristallisationshemmenden (WO 95/09618, WO 93/08795), die Wirkstofflöslichkeit weiter erhöhenden (DE OS 44 05 898) und wasserbindenden (DE 39 33 460) Substanzen.

Die beschriebenen Rezepturen erfordern dabei in der Regel den Einsatz organischer Lösungsmittel, die im Rahmen der Herstellung wieder quantitativ entfernt werden müssen. Auch sind – trotz des relativ einfachen Aufbaus monolithischer TTS – die üblichen pharmazeutischen Qualitätsanforderungen bzgl. Hafteigenschaften, Reproduzierbarkeit der Wirkstofffreisetzung und Lagerstabilität wegen der oben beschriebenen Schwierigkeiten nur mit hohem technischen Aufwand in der Entwicklung und Produktion zu gewährleisten. Häufig müssen großflächige Pflaster appliziert werden, insbesondere zur Verabreichung von Gestagenen, um die therapeutisch erforderlichen Wirkstoffspiegel im Blut über eine mehrtägige Anwendungsdauer aufrechtzuerhalten, wodurch sich zum einen die Gebrauchseigenschaften und damit verbunden die Patientencompliance verschlechtern, zum anderen die Kosten für das Präparat weiter erhöhen.

Ferner sind aus der Literatur monolithische Systeme mit Sexualsteroiden auf Basis von Polystyrolblockcopolymeren als Trägermaterialien bekannt, deren Verwendung prinzipiell eine Fertigung selbstklebender Wirkstoffreservoirs aus der Schmelze ohne Einsatz von organischem Lösungsmittel erlaubt. So werden in WO 94/26257 steroidhaltige Haftkleber beschrieben, die Ester des Kolophoniums enthalten und bei denen die Herstellung einer estradiol- und/oder levonorgestrelhaltigen Klebermatrix durch Aufschmelzen und intensives Kneten bei hoher Temperatur über längere Zeiträume erfolgen kann. Transdermale Therapeutische Systeme, die auf diese Weise hergestellt werden, weisen den Nachteil auf, daß sich der oder die Wirkstoffe und/oder pharmazeutische Zusätze unter den Bedingungen des Herstellprozesses teil-

weise zersetzen, daß die Hafteigenschaften und/oder Hautverträglichkeit des Pflasters über mehrere Tage unzureichend sind, und – insbesondere für die Gestagenkomponente – die erzielbaren Plasmakonzentrationen therapeutisch nicht ausreichen.

Aus der EP 0 186 019 sind ferner Wirkstoffpflaster bekannt, bei denen einer Kautschukklebeharzmasse in Wasser quellbare Polymere zugesetzt sind und aus denen Estradiol freigesetzt werden kann, wobei im Einzelfall ebenfalls eine Herstellung nach dem Hotmelt-Verfahren möglich ist. Auch bei diesen Rezepturen ist es schwierig, ausreichende Mengen an Sexualsteroidhormonen in der Pflastermatrix in Lösung zu halten und über längere Zeiträume in einer annähernd konstanten Rate durch die Haut freizusetzen.

Ferner sind aus der DE 44 29 667 Rezepturen für die transepidermale Abgabe von Estradiol bekannt, die ohne Verwendung von organischen Lösungsmitteln durch Aufschmelzen der Rezepturbestandteile hergestellt werden, wobei als Schutz vor Ausfällung des Estradiol-Hemihydrates bei Lagerung ein Zusatz von Glycerin vorgesehen ist. Die in der Beschreibung bzw. in den Beispielen genannten Kleberformulierungen auf Basis von Polystyrolblockcopolymeren entsprechen dabei dem Stand der Technik, d. h. Wirkstoffaufnahme und -abgabekapazität von TTS dieser Art sind für eine Anwendung des Hormonpflasters über mehrere Tage im allgemeinen, insbesondere im Fall von Gestagenen und Androgenen, zu niedrig.

Neben den monolithischen Systemen sind aus der Literatur auch mehrschichtig aufgebaute Matrix- und Reservoirsysteme hinlänglich bekannt, bei denen Wirkstoffreservoir-, Haftklebeschicht und/oder Freisetzungskontrollschichten funktionell und/oder räumlich voneinander getrennt sind. Die EP 0 285 563 beschreibt ein TTS für die kombinierte Applikation von Östrogenen und Gestagenen. Das Wirkstoffreservoir enthält dabei Ethanol als Lösungs- und Freisetzungsmittel für die wirksamen Bestandteile. An der Kontrolle der Steroidhormonfreisetzung ist ferner eine Membran beteiligt, die sich zwischen Reservoir und separat angeordneter Klebeschicht befindet. Die mögliche Anwendungsdauer solcher TTS hängt u. a. stark vom Ethanolgehalt im Reservoir ab (J.A. Simon et al. (1991), Fertility and Sterility, 56 : 1029–1033), der bei der Humananwendung durch Resorption fortlaufend abnimmt und damit die funktionale Lebenszeit des Systems begrenzt. Da neben den Wirkstoffen eine weitere, die Resorption steigernde Komponente in einer relativ hohen Rate freigesetzt wird, besteht je nach Umgebungs-, Lagerungs- und Anwendungsbedingungen das Risiko physikalischer Instabilität, nachlassender Klebkraft und/oder lokaler Hautirritationen.

Ein sog. "enhanced" System, bei dem außer dem Wirkstoff noch Penetrationsbeschleuniger an die Haut freigesetzt werden und welches getrennte Reservoir-, Steuerungs- und Klebeschichten enthält, ist aus dem Stand der Technik ebenfalls für die transepidermale Anwendung von Testosteron (U.S. 5,152,997) bekannt.

Dieses TTS hat für den Patienten den Vorteil, daß es nicht auf die relativ durchlässige Skrotalhaut geklebt werden muß, was wegen sonst zu geringer Wirkstoffabsorption bei Testosteronpflastern ohne Penetrationsvermittler (z. B. gemäß DE OS 35 23 065) der Fall ist. Eine Anwendung solcher "enhanced" Systeme über mehr als 24 Stunden ist jedoch mit einem erhöhten Risiko lokaler Hautreizungen verbunden, bedingt durch die die Hautpermeation von Testosteron steuernden Zusatzstoffe. Es können insbesondere bei ungünstigen Applikationsbedingungen (Schwitzen, starke Hautbewegungen, Duschen) Probleme bzgl. der Hafteigenschaften auftreten.

Um die Verwendung von Lösungsmitteln in der Herstellung von TTS auf Polymethacrylatbasis zu vermeiden, ist in DE 43 10 012 ein dermales therapeutisches System beschrieben, in dem eine oder mehrere Schichten aus Mischungen von Polymethacrylaten aufgebaut und aus der Schmelze hergestellt werden und die erste Mischungskomponente aus (Meth)acrylpolymeren besteht, die funktionelle Gruppen enthalten, die zweite Mischungskomponente das Fließverhalten reguliert und nur unerhebliche Mengen an funktionellen Gruppen enthält. Die erfindungsgemäß zusammengesetzten Systeme mit Polymethacrylaten mit funktionellen Gruppen sollen eine gesteuerte Abgabe des oder der Wirkstoffe an bzw. durch die Haut und eine einfache Art der Herstellung ermöglichen. Ferner können die durch Kombination von Polymethacrylaten mit niedriger Glastemperatur erhaltenen wirkstoffhaltigen Formulierungen nach Aussage der Autoren Eigenschaften eines druckempfindlichen Hauthaftklebers aufweisen. Den Vorteilen in der Herstellung gegenüber lösungsmittelbasierten Verfahren stehen bei solchen Systemen jedoch erfahrungsgemäß eine Reihe von Nachteilen gegenüber, die bedingt sind durch

- länger andauernde thermische Belastung aller TTS-Komponenten bei (1) der Herstellung der Polymerschmelze und (2) der homogenen Einarbeitung des oder der Wirkstoffe und (3) der Beschichtung der heißen wirkstoffhaltigen Masse auf geeignete Trägermaterialien mit erhöhtem Risiko von Abbau- bzw. Zersetzungsreaktionen in der Polymerschmelze.
- Schwierigkeiten in der Optimierung der Co-/Adhäsionsbalance der polymethacrylhaltigen Schicht für eine mehrtägige Anwendung, da eine Vernetzung des Acrylatcopolymerisates mittels kovalenter Bindungen während der Herstellung der wirkstoffhaltigen Polymermatrix in der Schmelze nicht möglich ist, verbunden mit Problemen, die durch einen kalten Fluß der Polymermasse bei Anwendung auf der Haut und/oder bei Lagerung auftreten können.
- starke Bindung von 17- β -Estradiol in der Polymermatrix durch Polymethacrylate mit einem hohen Gehalt an freien Aminogruppen, wodurch die Fluxraten des Sexualsteroids gegenüber Polymethacrylat-Matrices ohne freie Aminogruppen – bei gleicher Wirkstoffbelastung – verringert werden (siehe Abb. 1, Vergleichsbeispiel).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, die vorgenannten Nachteile der gattungsgemäßen Pflaster mit Sexualsteroiden zu vermeiden und ein hautverträgliches, in der Herstellung kostengünstiges, physikalisch und chemisch stabiles TTS zur transepidermalen Anwendung von Sexualsteroiden über längere Applikationszeiträume mit guten Hafteigenschaften zur Verfügung zu stellen, das pro Flächeneinheit möglichst viel Wirkstoff an und durch die Haut freisetzt, bei dem die thermische Belastung des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe im Herstellprozeß minimiert ist.

Das erfindungsgemäße Transdermale Therapeutische System (TTS) zur transepidermalen Verabreichung von Sexualsteroiden über längere Zeiträume mit einer Fixierungshilfe auf der Haut ist dadurch gekennzeichnet, daß das TTS eine steroidhormonhaltige Matrixmasse in Form einer Schicht aufweist, die bei bis zu 200°C schmelzextrudiert, ammonio-

gruppenhaltige (Meth)acrylatcopolymere und mindestens einen Weichmacher alleine oder in Mischung mit einem Ethylenacrylat-Terpolymeren und/oder Polyethylenglykol sowie wenigstens 2 Gew.-% von jedem in der Matrixmasse ungeschmolzen vorhandenen Steroidhormon enthält und nach außen mit einer Deckschicht versehen ist. Das Laminat aus Deckschicht und steroidhaltiger Matrixmasse ist, mit Ausnahme seiner Freisetzungsfläche auf der Haut, entweder von einem größeren wirkstofffreien Hautpflaster umgeben, das zur Fixierung des TTS an der Applikationsstelle und/oder zum Abdecken der wirkstoffhaltigen Matrix an den offenen Kanten dient, oder auf die Freisetzungsfläche ist hautseitig ein wirkstofffreier Klebefilm aufgetragen. Vorteilhafterweise können als wirkstofffreier Klebefilm verwendet werden: kovalent vernetzbare Acrylatcopolymere oder silikonbasierte Polymere. Die aus den erfindungsgemäßen TTS erzielbaren Freisetzungsraten sind so hoch, daß die Applikationszeit gegenüber aus dem Stand der Technik bekannten Pflastersystemen verlängert werden kann, ohne die Applikationsfläche zu vergrößern (vergl. Abb. 1).

In der Entwicklung des erfindungsgemäßen TTS ist es im Gegensatz zu monolithisch aufgebauten Matrixsystemen vorteilhafterweise möglich, Ko-/Adhäsionseigenschaften des TTS einerseits und Wirkstofflöslichkeit, -lösungs-geschwindigkeit und -freisetzungverhalten andererseits weitgehend getrennt voneinander zu optimieren. Ferner ist für die erfindungsgemäßen TTS überraschend, daß

- (1) bei – gegenüber dem Stand der Technik – hohen Wirkstoffkonzentrationen in der Polymermatrix eine ausreichende physikalische Stabilität des Systems bei Langzeitlagerung gewährleistet ist, und daß
- (2) auf die Einbringung von separaten Trennschichten oder Membranen zwischen wirkstoffhaltiger und -freier Schicht verzichtet werden kann.

Überraschenderweise ergänzen sich in den TTS der vorliegenden Erfindung die Hafteigenschaften der wirkstoffhaltigen Matrix und des als Fixierungshilfe vorgesehenen Hautpflasters in der Weise, daß unmittelbar nach dem Aufkleben des TTS ein inniger Kontakt zwischen Wirkstoffmatrix und Haut hergestellt ist, der auch bei Verwendung relativ klein-flächiger Hautpflaster mit einem wirkstofffreien Kleberand von etwa nur 3,5 mm Breite über mehrere Tage erhalten bleibt (Beispiel: Bei insgesamt 20 cm² großen, quadratisch geformten TTS mit abgerundeten Ecken (inkl. Fixierungshilfe) kann somit die Fläche der wirkstoffhaltigen Matrix bis ca. 15 cm² groß sein). Werden gemäß vorliegender Erfindung vernetzbare Haftkleberschichten als Fixierungshilfe direkt auf die Wirkstoffschicht kaschiert, weisen die so erhaltenen selbstklebenden TTS bestehend aus Deckschicht, Wirkstoffschicht und Haftschiicht eine über längere Applikationszeiträume ebenfalls überraschend hohe Steroidfreisetzungsraten auf (vergl. Abb. 1, Beispiel 2).

Das Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen TTS ist dadurch gekennzeichnet, daß eine beschichtungsfähige steroidhormonhaltige Matrixmasse durch Schmelzextrusion erzeugt wird, wobei die wirksamen Bestandteile in eine bis zu 200°C heiße Polymerschmelze kontinuierlich eingewogen und nicht vorgeschmolzen eingearbeitet werden, die heiße wirkstoffhaltige Polymerschmelze direkt anschließend auf eine ablösbare Schutzschicht (= Substrat) in einer Dicke von 0,02 bis 0,4 mm beschichtet wird und das erhaltene 2-Schichtlaminat mit einer Deckschicht versehen wird. Zur Fixierung der Wirkstoffmatrix auf der Haut und/oder zum Abdecken der Matrix an den offenen Kanten dient ein größeres wirkstofffreies Hautpflaster oder es wird ein wirkstofffreier Klebefilm aus einem vernetzten Acrylatcopolymeren direkt auf die wirkstoffhaltige Polymermatrix laminiert. Die erfindungsgemäßen TTS werden mit einer Schutzfolie versehen, die vor Aufbringen des Präparates auf der Haut entfernt wird.

Ein wesentlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß das Wirkstoffreservoir (I) ohne Verwendung von organischen Lösungsmitteln hergestellt wird, und (II) die Zubereitung der wirkstoffhaltigen Matrixmasse und ihre weitere Verarbeitung zu einer wirkstoffhaltigen Schicht in einem kontinuierlichen und besonders kostensparenden Arbeitsgang erfolgen: Prozeßzeiten lassen sich auf wenige Minuten verkürzen und damit zugleich die Gefahr von Zersetzungsreaktionen in der wirkstoffhaltigen Polymerschmelze auf ein Minimum reduzieren. Überraschend wurde dabei gefunden, daß die vollständige Auflösung des oder der Sexualsteroiden in der Polymerschmelze trotz der kurzen Prozeßzeiten unter den in den Beispielen weiter erläuterten Verfahrensbedingungen gewährleistet ist.

Ferner werden durch die kontinuierliche Herstellung der steroidhormonhaltigen Polymermasse Scaling-Up Probleme umgangen. D.h. zur Erhöhung der Ansatz- bzw. Chargengröße ist bei der Herstellung der wirkstoffhaltigen Polymerschmelze und des Laminates kein Wechsel auf größere Produktionsanlagen erforderlich, der üblicherweise mit zeit- und kostenaufwendigen Installations-, Qualifizierungs- und Validierungsarbeiten sowie ggf. auch Rezepturänderungen verbunden ist.

Die Erfindung wird anhand folgender Beispiele erläutert:

A) TTS, die mit einem Wirkstoff beladen sind

I. Beispiel 1

Ein mit drei Dosiereinheiten ausgerüsteter Zweisechneckenextruder wird kontinuierlich in aufeinanderfolgenden Verfahrenszonen mit Eudragit RS 100 (Copolymerisat aus Ethylacrylat und Methylmethacrylat mit ca. 5% Trimethylammonioethylmethacrylatchlorid), Tributylcitrat (TBC) und 17 β -Estradiol-Hemihydrat beschickt, wobei die Mischung mit einem Gesamtdurchsatz von 150 g Masse/min bei einer Temperatur von 130–150°C schmelzextrudiert wird. Aus der Dosiereinheit 1 wird Eudragit RS 100 in einer Rate von 97,2 g/min dem Verfahrensteil des Extruders zugeführt, aus Dosiereinheit 2 Tributylcitrat in einer Rate von 45,82 g/min und schließlich aus Dosiereinheit 3, 17 β -Estradiol-Hemihydrat in einer Reihe von 6,975 g/min. Nach dem Verlassen des Extruders wird die erhaltene heiße Estradiol-Polymer-Schmelze über einen beheizten Zuführschlauch in einen kontinuierlichen Strom direkt dem Auftragskopf der Beschichtungsanlage zugeführt und mittels Schlitzdüse auf eine ca. 100 μ m dicke silikonisierte Polyesterfolie (= Schutzfolie) so laminiert, daß das Flächengewicht der wirkstoffhaltigen Matrixschicht ca. 80 g pro m² beträgt. Das Zweisechichtlaminat wird nach Durchlaufen einer Walzenkühleinrichtung mit einer ca. 20 Mikrometer dicken Polyesterfolie (= Trägerfolie) abgedeckt. Das so erhaltene bahnförmige Dreischichtlaminat wird auf Rollen gewickelt und anschließend in 8 cm² große Stücke

DE 197 28 517 A 1

ausgestanzt. Die resultierenden TTS enthalten ca. 2,88 mg 17 β -Estradiol, berechnet als Hemihydrat. Die TTS werden zur Applikation auf der Haut nach Entfernen der silikonisierten Polyesterfolie mit einem 16 cm² großen wirkstofffreien Hautpflaster ("Overtape"), bestehend aus einem Haftklebefilm auf Basis eines vernetzten Acrylatcopolymerisates und einer Trägerfolie, überklebt.

5

II. Beispiel 2

(1) Herstellung der wirkstoffhaltigen Reservoirschicht

Die Herstellung der wirkstoffhaltigen Reservoirschicht erfolgt über Schmelzextrusion und Hotmelt-Beschichtung wie unter Beispiel 1 beschrieben.

10

(2) Herstellung des wirkstofffreien Klebefilms

750 g einer Lösung eines vernetzbaren Haftklebers auf Acrylatcopolymerbasis mit mindestens einem Derivat der Acryl- und Methacrylsäure (z. B. Duro-Tak 87-2852) werden mit einem Rakelauftragswerk auf eine einseitig mit Aluminium bedampfte und beidseitig mit Silikon beschichtete ca. 100 μ m dicke Polyesterfolie ausgestrichen, so daß nach Entfernen des Lösungsmittels bei 40 bis 80°C und einer Trocknungszeit von ca. 18 Min. ein wirkstoffhaltiger Klebefilm mit einem Flächengewicht von 20 g/m² resultiert.

15

20

(3) Herstellung der TTS

Auf den gemäß (2) erhaltenen wirkstofffreien Klebefilm wird die Reservoirschicht aus (1) nach Entfernen der Schutzfolie aufkaschiert und das resultierende 4-schichtig aufgebaute Laminat, bestehend aus Schutzfolie, Haftklebefilm, wirkstoffhaltiger Matrixschicht und Trägerfolie, wird in 10 cm² große Stücke ausgestanzt. Die so hergestellten selbstklebenden TTS enthalten ca. 3,6 mg 17 β -Estradiol, berechnet als Hemihydrat.

25

III. Vergleichsbeispiel

(Polymethacrylatmischung in der Zusammensetzung entsprechend DE 43 10 012)

30

Ein mit vier Dosiereinheiten ausgerüsteter Zweisechneckenextruder wird kontinuierlich in aufeinanderfolgenden Verfahrenszonen mit Eudragit RS 100 (Copolymerisat aus Ethylacrylat und Methylmethacrylat mit ca. 5% Trimethylammoniomethacrylatchlorid), Eudragit E 100 (Copolymerisat aus Butylmethacrylat, Methylmethacrylat und 2-Dimethylaminoethyl-methacrylat mit einem Aminogruppengehalt von 25%), Tributylcitrat (TBC) und 17 β -Estradiolhemihydrat beschickt. Die Mischung wird mit einem Gesamtdurchsatz von 150 g/min bei einer Temperatur von 130–150°C schmelzextrudiert. Eudragit RS 100 (1) und Eudragit E 100 (2) werden mittels Dosiereinheit 1 bzw. 2 in einer Rate von (1) 42,75 g/min. bzw. (2) 59,85 g/min in die erste Verfahrenszone des Extruders eingebracht. In zwei nachfolgenden Verfahrenszonen werden TBC mittels Dosiereinheit 3 in einer Rate von 39,9 g/min und Estradiol-Hemihydrat mittels Dosiereinheit 4 in einer Rate von 7,5 g/min zugesetzt. Die Weiterverarbeitung erfolgt entsprechend Beispiel 1, wobei das nach der Beschichtung in Bahnen erhaltene 3-schichtig aufgebaute Laminat, bestehend aus Schutzfolie, wirkstoffhaltiger Matrix mit einem Flächengewicht von 80 g/min² und Trägerfolie, in 16 cm² große Stücke gestanzt wird. Die resultierenden selbstklebenden TTS enthalten ca. 6,4 mg 17 β -Estradiol berechnet als Hemihydrat.

35

40

IV. In vitro-Untersuchungen

45

Estradiolfluxmessungen in vitro

Zur Beurteilung der Wirkstofffreisetzung in vitro wird ein TTS mit einer ausgestanzten Fläche von 5 cm² in einer modifizierten Franz-Diffusionszelle auf einer Hautpräparation haarloser Mäuse befestigt. Unmittelbar anschließend wird die Zelle mit destilliertem Wasser als Freisetzungsmedium luftblasenfrei befüllt und auf 37 \pm 0,5°C thermostatisiert.

50

Zu den Probeentnahmezeiten wird das Freisetzungsmedium gegen frisches, auf 37 \pm 0,5°C thermostatisiertes Wasser ausgetauscht.

Der Estradiolgehalt in dem jeweils entnommenen Freisetzungsmedium wird mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie bestimmt. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tabelle 1 für die Beispiele 1 und 2 sowie Vergleichsbeispiel und einem handelsüblichen Matrixpflaster mit einer deklarierten Freisetzung von 50 μ g Estradiol pro Tag dargestellt. Wie die Gegenüberstellung der Fluxraten zeigt, wird aus den erfindungsgemäßen TTS deutlich mehr Estradiol durch die Haut freigesetzt als bei den Vergleichssystemen.

55

60

65

DE 197 28 517 A 1

Tabelle 1: Estradiol-Fluxraten

TTS	Estradiolgehalt (Hemihydrat) mg/cm ²	% G/G	Kumulative Fluxrate (µg/cm ²), Mittelwerte, n=3		
			nach 24 h	48 h	72 h
Beispiel 1	0,36	4,65	74,2	131,6	171,1
Beispiel 2	0,36	3,72	33,1	71,0	104,4
Vergleichsbeispiel (DE 43 10 012)	0,40	5,00	24,0	48,0	70,5
Handelspräparat (Matrixpflaster)	0,20	2,50	22,9	38,8	51,8

V. Bioverfügbarkeit von Estradiol aus den erfindungsgemäßen TTS

In einer offenen humanpharmakologischen Studie wurde die Estradiol-Bioverfügbarkeit an 8 postmenopausalen Frauen in einem 4-fach cross-over Studiendesign mit den in Tabelle 1 genannten TTS geprüft. Jeder TTS-Typ wurde über einen Zeitraum von 6 Tagen mit wiederholter Gabe, d. h. Pflasterwechsel nach 3 Tagen, appliziert. Entsprechend der Anzahl von Vergleichs- und Testpräparaten wurden insgesamt 4 Behandlungen mit je 2 unmittelbar aufeinanderfolgenden Pflasterapplikationen durchgeführt.

Die Auswaschphase zwischen 2 Behandlungen betrug mindestens 1 Woche. Um die transepidermal resorbierten Wirkstoffmengen zu bestimmen, wurde den Probandinnen in festgelegten Zeitabständen Blut entnommen. Zur quantitativen Bestimmung der Estradiolkonzentration im Blutplasma diente eine empfindliche GC/MS-Methode (Quantifizierungsgrenze: 5 pg/ml).

Der zeitliche, flächennormierte Verlauf der erhaltenen Estradiolplasmakonzentrationen über 6 Tage (jeweils mit TTS-Wechsel nach 3 Tagen) ist in Abb. 1 für Test- und Vergleichspflaster dargestellt. Wie die Abbildung zeigt, wurden mit den erfindungsgemäßen TTS pro Flächeneinheit deutlich höhere Estradiolspiegel im Plasma erzielt i. Vgl. zu TTS entsprechend Vergleichsbeispiel und dem geprüften Handelspräparat.

B) TTS die mit mehr als einem Wirkstoff beladen sind

Beispiel 3

Ein mit vier Dosiereinheiten ausgerüsteter Zweisechneckenextruder wird kontinuierlich in aufeinanderfolgenden Verfahrenszonen mit Eudragit RS 100 (Copolymerisat aus Ethylacrylat und Methylmethacrylat mit ca. 5% Trimethylammonioethylmethacrylchlorid), Tributylcitrat (TBC), 17β-Estradiol-Hemihydrat und Norethisteronacetat beschickt, wobei die Mischung mit einem Gesamtdurchsatz von 116,7 g Masse/min bei einer Temperatur von 130–150°C schmelzextrudiert wird. Aus der Dosiereinheit 1 wird Eudragit RS 100 in einer Rate von 62,24 g/min dem Verfahrensteil des Extruders zugeführt, aus Dosiereinheit 2 Tributylcitrat in einer Rate von 29,34 g/min, aus Dosierstation 3 17β-Estradiol-Hemihydrat in einer Rate von 4,667 g/min und schließlich aus Dosierstation 4 Norethisteronacetat in einer Rate von 20,417 g/min. Nach dem Verlassen des Extruders wird die erhaltene heiße Estradiol-Norethisteronacetat-Polymer-Schmelze über einen beheizten Zuführschlauch direkt in einen kontinuierlichen Strom, dem Auftragskopf der Beschichtungsanlage zugeführt und mittels Schlitzdüse auf eine ca. 100 µm dicke silikonisierte Polyesterfolie (= Schutzfolie) so laminiert, daß das Flächengewicht der Reservoirschicht ca. 80 g pro µm beträgt. Das Zweisechichtlaminat wird nach Durchlaufen einer Walzenkühleinrichtung mit einer ca. 20 Mikrometer dicken Polyesterfolie (= Trägerfolie) abgedeckt. Das so erhaltene bahnförmige Dreischichtlaminat wird auf Rollen gewickelt und anschließend in 16 cm große Stücke ausgestanzt. Die resultierenden TTS-Reservoirs enthalten ca. 5,12 mg 17β-Estradiol, berechnet als Hemihydrat und ca. 22,40 mg Norethisteronacetat. Die TTS werden zur Applikation auf der Haut nach Entfernen der silikonisierten Polyesterfolie mit einem 32 cm² großen wirkstofffreien Hautpflaster ("Overtape"), bestehend aus einem Haftklebefilm auf Basis eines vernetzten Acrylatcopolymerisates und einer Trägerfolie, überklebt.

DE 197 28 517 A 1

Tabelle 4

Fluxraten von Estradiol (E2)- und Norethisteronacetat (NETa) durch exzidierte Mäusehaut

Beispiel 6	Wirkstoffgehalt		Kumulative Fluxraten $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, Mittelwerte, n=3		
	mg/cm^2	% (G/G)	nach 24 h	nach 48 h	nach 72 h
E2 (Hemihydrat)	0,3	4,0	16,0	33,2	48,9
NETa	1,4	17,5	34,3	73,9	114,5

In vitro-Untersuchungen

Die Bestimmung erfolgt wie unter II. beschrieben. Die gemessenen Fluxraten sind in Tabelle 4 wiedergegeben, zusammen mit dem Wirkstoffgehalt der Prüfmuster. Wie der Tabelle zu entnehmen ist, lassen sich nach dem erfindungsgemäßen Verfahren Kombination TTS mit einem hohen NETa-Gehalt in einer hohen Fluxrate durch exzidierte Hautpräparationen herstellen.

Patentansprüche

1. Transdermales Therapeutisches System (TTS) zur transepidermalen Verabreichung von Sexualsteroiden über längere Zeiträume mit einer Fixierungshilfe für das TTS auf der Haut, **dadurch gekennzeichnet**, daß das TTS eine steroidhormonhaltige Matrixmasse in Form einer Schicht aufweist, die bei bis zu 200°C schmelzextrudiert, ammoniogruppenhaltige (Meth)acrylatcopolymere und mindestens einen Weichmacher alleine oder in Mischung mit einem Ethylenacrylat-Terpolymeren und/oder Polyethylenglykol sowie wenigstens 2 Gewichtsprozent von jedem in der Matrixmasse vorhandenen nicht vorgeschmolzen eingearbeiteten Steroidhormon enthält und dieses mit Ausnahme seiner Freisetzungsfläche auf der Haut von einem größeren wirkstofffreien Hautpflaster zur Fixierung an der Applikationsstelle und/oder zum Abdecken der offenen Kanten der wirkstoffhaltigen Matrix umgeben ist.
2. Transdermales Therapeutisches System (TTS) zur transepidermalen Verabreichung von Sexualsteroiden über längere Zeiträume mit einer Fixierungshilfe für das TTS auf der Haut, **dadurch gekennzeichnet**, daß das TTS eine steroidhormonhaltige Matrixmasse in Form einer Schicht aufweist, die bei bis zu 200°C schmelzextrudiert ammoniogruppenhaltige Methacrylatcopolymere und mindestens einen Weichmacher, alleine oder in Mischung mit einem Ethylenacrylat-Terpolymeren und/oder Polyethylenglykol sowie wenigstens 2 Gewichtsprozent von jedem in der Matrixmasse vorhandenen nicht vorgeschmolzen eingearbeiteten Steroidhormon enthält, auf die hautseitig ein wirkstofffreier Klebefilm, bestehend aus vernetzten Acrylatcopolymeren aufgetragen ist, der die wirkstoffhaltige Matrix auf der Haut fixiert.
3. TTS nach Ansprüchen 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß es mindestens einen thermisch minimiert belasteten Wirkstoff enthält.
4. TTS nach Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die steroidhormonhaltige Matrixmasse eine feste Lösung ist.
5. TTS nach Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die steroidhormonhaltige Matrix als Weichmacher Zitronensäuretriester enthält.
6. TTS nach Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß es Östrogene oder Gestagene alleine oder in Kombination derselben enthält.
7. Transdermales Therapeutisches System nach Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß es Androgene enthält.
8. Verfahren zur Herstellung eines TTS nach Ansprüchen 1 und 3 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß (1) eine beschichtungsfähige steroidhormonhaltige Matrixmasse durch Schmelzextrusion erzeugt wird, indem in einer bis zu 200°C heißen Polymerschmelze, bestehend aus einem ammoniogruppenhaltigen Methacrylatcopolymeren und mindestens einem Weichmacher alleine oder in Mischung mit einem Ethylenacrylat-Terpolymeren und/oder Polyethylenglykol, wenigstens bis zu 2% Gewichtsprozent eines jeden Steroidhormons kontinuierlich eingewogen und ungeschmolzen eingearbeitet werden, (2) kontinuierlich ein Substrat mit der nach (1) erzeugten heißen wirkstoffhaltigen Polymerschmelze in einer Dicke von 0,02 bis 0,4 mm beschichtet wird, (3) das gemäß (2) erhaltene 2-Schichtlaminat mit einer Deckschicht versehen wird und (4) hierauf ein größeres wirkstofffreies Pflaster zur Fixierung des TTS auf der Haut und/oder zum Abdecken der offenen Kanten der wirkstoffhaltigen Matrix aufgebracht wird.
9. Verfahren zur Herstellung eines TTS nach Ansprüchen 2 und 3 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine beschichtungsfähige steroidhormonhaltige Matrixmasse durch Schmelzextrusion gebildet wird, indem in einer bis zu 200°C heißen Polymerschmelze, bestehend aus einem ammoniogruppenhaltigen Methacrylatcopolymeren und mindestens einem Weichmacher, alleine oder in Mischung mit einem Ethylenacrylat-Terpolymeren, wenigstens bis zu 2 Gewichtsprozent eines jeden Steroidhormons kontinuierlich eingewogen und ungeschmolzen eingearbeitet werden, kontinuierlich ein geeignetes Substrat mit der heißen wirkstoffhaltigen Polymerschmelze in einer Dicke von 0,02 bis 0,4 mm beschichtet wird und hierauf ein wirkstofffreier Klebefilm, bestehend aus vernetztem Acrylat-

DE 197 28 517 A 1

Copolymeren zur Fixierung an der Haut aufgebracht wird.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

